

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-128332

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 45/00
9/08
31/415
31/505識別記号 ABT V ABL ABU
府内整理番号 9051-4C
7624-4C
7475-4C
7252-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)5月31日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全4頁)

⑮ 発明の名称 α_1 -ブロッカーア点眼剤

⑯ 特 願 平2-183509

⑯ 出 願 平2(1990)7月11日

優先権主張 ⑯ 平1(1989)7月12日 ⑯ 日本(JP) ⑯ 特願 平1-179817

⑰ 発明者 森田 隆和 大阪府豊中市北桜塚3丁目6番8号 北桜塚パークハイム
302号

⑰ 発明者 三田 四郎 兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号

⑰ 発明者 正田 光史 大阪府高槻市玉川2丁目9番305号

⑰ 出願人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

⑰ 出願人 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

⑰ 代理人 弁理士 滝川 敏雄

明細書

1. 発明の名称

 α_1 -ブロッカーア点眼剤

2. 特許請求の範囲

(1) 血管収縮作用を有する薬物を配合することを特徴とする α_1 -ブロッカーア点眼剤。(2) α_1 -ブロッカーアが、ブナゾシン、ブラゾシン、モキシシリト、ウラビジル、コリナンシン、モトラゾシン、ドキサゾシン、トリマゾシンまたはそれらの医薬として許容できる塩から選択された一つまたは二つ以上である請求項1記載の α_1 -ブロッカーア点眼剤。(3) 医薬として許容できる塩が塩酸塩である請求項2記載の α_1 -ブロッカーア点眼剤。(4) α_1 -ブロッカーアが、塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシンまたは塩酸コリナンシンである請求項1記載の α_1 -ブロッカーア点眼剤。

3. 発明の詳細な説明

「臨業上の利用分野」

本発明は血管収縮作用を有する薬物を配合する

ることにより、眼の結膜充血を防止した α_1 -ブロッカーア点眼剤を提供するものである。

「従来技術」

 α_1 -ブロッカーアは血管拡張作用を有し、血圧降下剤として有用である事が知られており、その血管拡張作用に基づき眼圧を下げる効果がある事が報告されている。眼科領域に応用した1例として角膜透過性を高めた塩酸ブナゾシンの点眼剤が特開昭63-301822号に記載されている。

「発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段」

 α_1 -ブロッカーアは低濃度でも眼圧を下げる優れた薬剤であるが、血管拡張作用があるため点眼剤として用いると眼結膜が充血するという欠点があつた。

そこで、本発明者らはこの問題について試験検討した結果、血管収縮剤を配合することにより眼の結膜充血が防止できることを見い出した。

「発明の開示」

本発明は血管収縮作用を有する薬物を配合する

ことにより、眼の結膜充血を防止した α_1 -ブロッカーポイント眼薬に関するものである。

本発明における α_1 -ブロッカーポイント眼薬の例としてブナゾシン、ブラゾシン、キシシリト、クラビジル、コリナシン、テラゾシン、ドキサゾシン、トリマゾシンなどが挙げられ、それらは塩酸塩等の医薬として許容できる塩の形になつてもよい。

本発明における血管収縮作用を有する薬物の代表例としては塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸フェニレフリンなどのエーガニストが挙げられる。

α_1 -ブロッカーポイント眼薬は血管拡張作用を有し、血圧降下剤として有用である事が知られており、その血管拡張作用に基づき眼圧を下げる効果がある事が報告されている。眼科領域に応用した1例として角膜透過性を高めた塩酸ブナゾシンの点眼薬が特開昭63-3-301822号に記載されている。

α_1 -ブロッカーポイント眼薬は低濃度でも眼圧を下げる優れた薬剤であるが、血管拡張作用があるため点眼剤として用いると眼結膜が充血するという欠点がある

に差があるため、充血の出現度合が全く異なる。人の場合は低濃度でも充血しやすいが、ウサギの場合には非常に充血が出現しにくく、ウサギを用いて充血防止の実験をするには人にに対するよりもはるかに高濃度の点眼液を用いて失敗する必要がある。本願の実験では充血防止の評価ができる濃度として、1% α_1 -ブロッカーポイント眼薬を用いた。また、血管収縮剤の代表例として用いた塩酸ナファゾリンや塩酸テトラヒドロゾリンについても、 α_1 -ブロッカーポイント眼薬の濃度に比例して高い濃度のものを用いて実験を行なつた。

その結果、 α_1 -ブロッカーポイント眼薬では充血が認められたが、血管収縮剤配合のものではどちらも明らかに充血が防止できた。また、血管収縮剤を配合しても α_1 -ブロッカーポイント眼薬の眼圧降下作用には実質上影響が認められなかつた。このことから、血管収縮剤の配合により眼の充血を防止できる優れた α_1 -ブロッカーポイント眼薬が得られることが明らかとなつた。

本発明における α_1 -ブロッカーポイント眼薬は薬物に

つた。

そこで、本発明者はこの問題を解決するために、血管収縮作用を有するエーガニストを配合することを検討した。本発明点眼薬の主薬は α_1 -ブロッカーポイント眼薬であり、その主作用たる α_1 -ブロッカーポイント眼薬とは相反する作用であるエーガニスト作用を有する薬物は薬理学的に配合禁忌と考えられており、 α_1 -ブロッカーポイント眼薬にエーガニストを配合することとは困難と思われたが、本発明者が脱穀粉した結果、以下に述べるよう眼圧下降作用にはほとんど影響がなく充血を防止できることを見い出した。 α_1 -ブロッカーポイント眼薬として塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、塩酸コリナシンの3つを用いて実験を行なつた。詳細なデータについては薬理試験の項で示すが、 α_1 -ブロッカーポイント眼薬はウサギを用いた実験で、その濃度が0.005～0.1%と低濃度でも眼圧下降作用を有しており、その効果は濃度に依存していた。

人とウサギでは薬物による眼圧下降作用に大きな差は認められないが、充血に対する眼の感受性

よつても異なるが、眼圧下降作用を有する濃度であればよく特に制限されないが通常0.001～1.0%であり、例えば塩酸ブナゾシンの場合には好ましくは0.005～0.5%である。

また、配合された血管収縮剤の濃度は眼の結膜充血を防止できる濃度であればよく、特に制限はない。実験には α_1 -ブロッカーポイント眼薬の種類によって決められ、例えば塩酸ブナゾシンの点眼薬の場合には塩酸もしくは硝酸ナファゾリンでは0.00003～0.0003%、塩酸テトラヒドロゾリンでは0.0005～0.003%、塩酸フェニレフリンでは0.001～0.1%が好ましい。

本発明点眼薬は、 α_1 -ブロッカーポイント眼薬の他の点眼薬として通常用いられる添加剤を必要に応じて加えればよい。添加剤の例としては塩化ナトリウム、塩化カリウム、澱粉グリセリン、D-マンニトールなどの等張化剤、リン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、イブソロニンアミノカブロン酸などの緩衝化剤、エドト酸ナトリウムなどの安定化剤、バラオキシ安息香酸エヌカルキ塩化ベンザル

コニウムなどの防腐剤、塩酸や水酸化ナトリウムなどのpH調整剤などが挙げられる。本発明点眼剤のpHは点眼剤として許容されるものであればよく、4.5~8.0の範囲が好ましい。

以下に実施例を示す。

「実施例」

実施例1

处方1 100ml

塩酸ブナゾシン	0.1g
塩酸ナファゾリン	0.003g
ホウ酸	1.4g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

製法

試薬精製水80mlに塩酸ブナゾシン、塩酸ナファゾリン、ホウ酸、塩化ベンザルコニウムを加え溶解する。これに水酸化ナトリウムを加えpHを6.0に調整する。試薬精製水を加え全量を100mlとする。

处方5 100ml

塩化ベンザルコニウム	0.005g
リン酸水素ナトリウム	適量
水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

处方6 100ml

塩酸ブラゾシン	0.05g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

处方7 100ml

塩酸コリナシン	0.1g
---------	------

同様の方法で以下の处方の点眼剤を調製した。

处方2 100ml

塩酸ブナゾシン	0.01g
塩酸ナファゾリン	0.03g
ホウ酸	1.4g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

处方3 100ml

塩酸ブナゾシン	0.005g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

处方4 100ml

塩酸ブナゾシン	0.05g
塩酸フェニレフリン	0.05g
滴クリセリン	1.4g
D-マンニトール	1.0g

塩化ベンザルコニウム	0.03g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

处方8 100ml

塩酸モキシシリト	0.05g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

处方9 100ml

ウラビジル	0.05g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
試薬精製水	適量

〔実験試験〕

α_1 -ブロッカーの代表例として塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、塩酸コリナンシンの3つを用いて実験を行なつた。

α_1 -ブロッカー点眼剤の眼圧下降作用を確認するため、ウサギを用い、日内安動による眼圧上昇時に点眼してその作用を調べた。点眼剤はホウ酸緩衝液 (pH 6.0) に α_1 -ブロッカーを溶解したものを用い、点眼2時間後の眼圧下降を表1に示した。

表 1

基剤	眼圧下降度
0.005% 塩酸ブナゾシン	2.9mmHg
0.025% 塩酸ブナゾシン	4.2mmHg
0.1% 塩酸ブナゾシン	5.7mmHg
0.025% 塩酸ブラゾシン	3.2mmHg
0.025% 塩酸コリナンシン	1.4mmHg
0.1% 塩酸コリナンシン	2.4mmHg

表1に示すように α_1 -ブロッカーポイント眼剤は 0.005% ~ 0.1% の低濃度でも有効であり、その

効果は濃度に依存していることを確認した。

次に、血管収縮剤による眼の充血の防止を調べる実験を行なつた。

点眼による眼の充血を判定する一般的な方法としてはウサギを用いた改良 Draize 法による前眼部の刺激症状観察がある(「現代の臨床」, 277 (1970))。

そこで、血管収縮剤の効果を調べるために、その代表例として塩酸ナファゾリンもしくは塩酸テトラヒドロゾリンを配合したもの用い、 α_1 -ブロッカーポイント眼剤との比較を行なつた。

点眼剤はホウ酸緩衝液 (pH 6.0) に α_1 -ブロッカーポイント眼剤と血管収縮剤を溶解したもの用いた。尚、对照として、各々の 1% α_1 -ブロッカーポイント眼剤を用いた。

(実験方法)

ウサギに 5 分間隔で点眼剤を 4 回点眼し、30 分後に下記のスコアに従いウサギの充血を調べた。

スコア

充血なし	0
角膜周囲の血管のやや拡張せる程度	0.5
さらに著明な血管拡張をきたした場合	1
眼瞼縁に向つて走る血管の拡張が著明な場合、もしくは著しい赤色を帯びた場合	2

(結果)

結果を表2に示した。

表 2

	スコア
対照 1 (1% 塩酸ブナゾシンのみ)	1.0
1% 塩酸ブナゾシン + 0.03% 塩酸ナファゾリン	0
1% 塩酸ブナゾシン + 0.5% 塩酸テトラヒドロゾリン	0
対照 2 (1% 塩酸ブラゾシンのみ)	1.0
1% 塩酸ブラゾシン + 0.5% 塩酸テトラヒドロゾリン	0
対照 3 (1% 塩酸コリナンシンのみ)	1.0
1% 塩酸コリナンシン + 0.5% 塩酸テトラヒドロゾリン	0

表2に示すように 1% α_1 -ブロッカーポイント眼剤には充血が認められたが、血管収縮剤を配合したものでは充血が生じなかつた。

「発明の効果」

α_1 -ブロッカーポイント眼剤は低濃度でも眼圧を下げる優れた薬剤であるが、血管拡張作用があるため点眼剤として用いると眼結膜が充血するという欠点があつた。本発明は α_1 -ブロッカーポイント眼剤に血管収縮作用を有する薬物を配合することにより、眼の結膜充血を防止できるという優れた効果を示すものである。

出願人 エーディ株式会社

参天製薬株式会社

代理人 滝川敏雄